ENSP
ÉCOLE NATIONALE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
RENNES

Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

Promotion : 2003

LES ERREURS MEDICAMENTEUSES
ET LE CIRCUIT DU MEDICAMENT ANTICANCEREUX

Cathy BUONSIGNORI

Sommaire

1. ETIOLOGIE DES ERREURS MEDICAMENTEUSES 2

1.1 LE CIRCUIT DU MEDICAMENT ANTICANCEREUX 2

1.1.1 La prescription 3

1.1.2 La retranscription 4

1.1.3 L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance 5

1.1.4 La délivrance des médicaments aux unités de soins 5

1.1.5 La préparation 6

1.1.6 L'administration 6

1.2 ANALYSE QUANTITATIVE DES ERREURS MEDICAMENTEUSES 6

1.2.1 Définition de l'erreur médicamenteuse 6

1.2.2 Quantification de l'erreur médicamenteuse 7

1.3 ANALYSE QUALITATIVE DES ERREURS MEDICAMENTEUSES 9

1.3.1 Erreur de prescription 9

1.3.2 Erreur de retranscription 13

1.3.3 Erreur de délivrance 14

1.3.4 Erreur de préparation 15

1.3.5 Erreur d'administration 16

2. ELABORATION D'UN CAHIER DES CHARGES 17

2.1 LA PRESCRIPTION 18

2.2 LA RETRANSCRIPTION 20

2.3 LA VALIDATION PHARMACEUTIQUE 21

2.4 LA DELIVRANCE 23

2.5 LA PREPARATION 23

2.6 L'ADMINISTRATION 24

2.7 LA COMMISSION DU MEDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX 25

3. LE PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE ET L'INSPECTION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT ANTICANCEREUX 28

3.1 EVALUER LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES 28

3.1.1 Les unités centralisées de reconstitution des cytostatiques 28

3.1.2 L'informatisation du circuit du médicament 29

3.2 PRENDRE LE CAS ECHEANT LES MESURES ADEQUATES 32

3.3 RENFORCER LE PARTENARIAT DU PHISP ET DU PH 33

Liste des sigles utilisés

AAQTE	Association Assurance Qualité Thérapeutique et Evaluation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLI	Comité de Lutte Contre la Iatrogénie Médicamenteuse
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMDMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux
CRIM	Centre Régional d'Informations sur le Médicament
DCI	Dénomination Commune Internationale
DJIN	Dispensation Journalière Individuelle et Nominative
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
ETS	Etablissement de Santé
ICC	Indice de Contact Cytotoxique
ISMP	Institute for Safe Medication Practice
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PH	Pharmacien Hospitalier
PHISP	Pharmacien Inspecteur de Santé Publique
PUI	Pharmacie à Usage Interieur
REEM	Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Le malade a t-il reçu le bon médicament ?

L'erreur médicamenteuse, déviation entre la prescription et le médicament réellement administré est intolérable dans notre société qui souhaite tendre vers un risque nul. Elle fait typiquement partie du risque iatrogénique évitable. En effet la iatrogénie médicamenteuse comprend non seulement les effets indésirables résultant des effets pharmacologiques indissociables de l'action des médicaments mais également les erreurs survenant dans le circuit du médicament dans les établissements de santé. En France, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 25000 morts par an.[1]

Mais l'erreur médicamenteuse est mal connue, mal évaluée, mal prise en compte. Pourtant, en février 2002 un patient décède dans un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) suite à une confusion de prescription de dose entre deux sels de platine.
En octobre 2002, un enfant décède suite à une erreur de voie d'administration d'un alcaloï de de la pervenche.

Les erreurs médicamenteuses sont susceptibles d'affecter toutes les classes de médicament mais lorsqu'il s'agit d'anticancéreux leurs conséquences en sont majorées ; les cytostatiques ont un index thérapeutique étroit, des effets indésirables majeurs et s'adressent à des patients fragilisés. De plus ils requièrent qualification et formation des professionnels de santé. C'est pourquoi ce mémoire se limitera à l'étude de cette classe thérapeutique. Le pharmacien inspecteur de santé publique (PHISP), a dans ses missions le contrôle du circuit du médicament dans les établissements de santé. C'est un des acteurs de régulation majeur de ce système. Comment dans ce contexte peut- il minimiser le risque d'erreur médicamenteuse du circuit du médicament anticancéreux ?

Pour pouvoir prévenir les erreurs médicamenteuses, il devra avant tout en rechercher l'étiologie ; les causes d'erreurs médicamenteuses sont multiples et peuvent survenir à tout moment de la chaîne du médicament. Elles sont un indicateur de la qualité du circuit du médicament dans les établissements de santé (partie 1).

Depuis les ordonnances de 1996, la qualité des soins dans les hôpitaux publics et privés est un des objectifs essentiels de notre politique de santé ; nos ministres ont déclaré

[1] Assemblée d'hiver du SYNPREFH résumé des communications 23/01/2002

que la iatrogénie médicamenteuse devait être considérée comme une priorité de santé publique et la réglementation a évolué à cette fin. L'analyse des textes législatifs et réglementaires couplée à celle des causes d'erreurs médicamenteuses devra permettre au PHISP d'élaborer un cahier des charges lui permettant de définir les points critiques de dysfonctionnement du circuit du médicament (partie 2).

Pourtant les pharmaciens hospitaliers ont également conscience de l'importance du phénomène. La société française de pharmacie clinique y consacre son congré de juin 2002 et le syndicat national des pharmaciens hospitaliers celui de janvier 2002 ; C'est ainsi que les pharmaciens hospitaliers essaient de modifier leur organisation afin de fiabiliser le circuit du médicament. Préparation centralisée, informatisation du circuit du médicament sont des outils de lutte contre l'erreur médicamenteuse que le PHISP devra évaluer (partie 3).

La méthode utilisée pour répondre à cette problématique repose sur :

- L'analyse de la réglementation
- L'étude des erreurs médicamenteuses notifiées avec la mise en évidence des facteurs déclenchants.
- La bibliographie.
- Entretiens avec les institutions (ministère, centre régional de pharmacovigilance) et les acteurs du circuit du médicament (annexe 1).
- Inspection du circuit du médicament anticancéreux à l'occasion du premier stage en Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS).

1. ETIOLOGIE DES ERREURS MEDICAMENTEUSES

1.1 LE CIRCUIT DU MEDICAMENT ANTICANCEREUX

De la prescription à l'administration au malade, le médicament emprunte à l'hôpital des circuits complexes.

Selon l'activité de chaque établissement ses moyens en personnel et/ou matériel ainsi que son degré d'informatisation, plusieurs schémas existent et même coexistent au sein d'un même établissement.

Le circuit du médicament anticancéreux peut suivre le même schéma que les autres spécialités ou bénéficier d'un circuit plus sécurisé.

La diversité des organisations s'exprime également à l'intérieur d'un même établissement.

Si les hôpitaux disposent généralement d'un service d'hémato cancérologie, les services de gastro-entérologie, pneumologie, gynécologie traitent également leurs patients cancéreux et les organisations varient en fonction des impératifs de service ou des habitudes du chef de service.

Le circuit du médicament anticancéreux peut comprendre jusqu'àsix étapes :

1 Prescription
2 Retranscription des ordonnances
3 Analyse et validation des ordonnances par le pharmacien
4 Délivrance des médicaments aux unités de soins
5 Préparation
6 Administration

1.1.1 La prescription

La prescription des médicaments anticancéreux diffère des autres prescriptions par le nombre important d'éléments qu'elle doit renseigner. Elle est généralement nommée "protocole de chimiothérapie".

Elle contient **la liste des médicaments prescrits et leur dosage**:

- Un ou plusieurs médicaments cytotoxiques avec leur posologie par m², par Kg, ou par jour d'administration.
- Des adjuvants de cancérologie : solutés d'hydratation, antiémétiques, corticoï des facteurs de croissance.

Les volumes de dilution, les temps de perfusion, les contenants (poche, flacon, seringue, infuseur) doivent être spécifiés car ils varient en fonction de l'indication.

De même, l'ordre de passage des cytotoxiques est à renseigner car il influe sur la synergie du protocole.

Le protocole de chimiothérapie doit également indiquer le nombre de jours et la périodicité des perfusions. Dans la majorité des cas les molécules perfusées le premier jour de chimiothérapie (j1) diffèrent de celles qui seront perfusées les jours suivants (j2…)
Ces différentes séquences sont habituellement nommées "cure de chimiothérapie".

La prescription contient **les renseignements de l'identité du malade** :

-nom, prénom

-age, taille, poids, surface corporelle, historique des prescriptions

La liste d'items à renseigner n'est pas exhaustive et certains peuvent être absents. Les examens cliniques et biologiques ainsi que la surveillance et des mises en garde d'utilisation peuvent aussi y figurer.

Tous ces items alourdissent la rédaction de la chimiothérapie.

La prescription peut être informatisée ou manuscrite ; dans ce dernier cas, le prescripteur a deux alternatives :

- Utiliser une ordonnance vierge
- Utiliser un modèle de protocole de chimiothérapie pré établi ou il n'a qu'à remplir les espaces libres correspondant à l'identité du malade et au calcul de dose.

1.1.2 La retranscription

La retranscription des ordonnances est habituellement effectuée par le personnel infirmier. Elle est destinée à commander les médicaments à la pharmacie, ou à planifier les perfusions (plan de soins infirmier), l'original de la prescription étant conservé dans l'unité de soins.

Cette retranscription peut être nominative ou globale, c'est à dire pour l'ensemble des patients hospitalisés. Ce dernier cas n'est pas conforme à la réglementation.

Cette étape de retranscription est parfois absente du circuit du médicament anticancéreux.

Le pharmacien reçoit alors une copie de l'ordonnance par fax, manu portée, ou par télématique en cas de circuit informatisé.

Le pharmacien peut également retranscrire les prescriptions à la pharmacie, ce cas de figure se voit en cas d'informatisation de la dispensation avec prescription manuscrite ou si le logiciel de prescription est incompatible avec celui de la dispensation.

On peut également retrouver cette retranscription pharmaceutique si la délivrance est couplée à un automate de distribution ou si une préparation centralisée nécessite l'édition d'étiquettes.

1.1.3 L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance

Lorsqu'il reçoit des prescriptions nominatives, le pharmacien effectue une analyse pharmaceutique de l'ordonnance ; cette analyse peut être différente selon les structures et comprendre un examen plus ou moins approfondi du protocole. Elle comprend généralement les contrôles suivants :

- calcul des doses
- compatibilité des solutés de perfusion ainsi que leur coefficient de dilution
- ordre et temps de passage
- interactions médicamenteuses

Dans certaines structures, des contrôles supplémentaires sont effectués mais ils requièrent au pharmacien un historique des chimiothérapies reçues déjà administrées au patient :

- Calcul des doses cumulées
- périodicité des perfusions

Le pharmacien reçoit les prescriptions de chimiothérapie plusieurs jours avant l'arrivée du patient En cancérologie, le prescripteur modifie fréquemment les protocoles en fonction de l'état clinique et du bilan biologique du patient et le plus souvent le pharmacien n'est tenu au courant de ces modifications qu'après administration au malade.

Bien qu'elle soit prévue par les textes, l'analyse pharmaceutique n'est pas toujours effective ; on distingue deux terminologies dispensation et délivrance ; Le terme dispensation inclue la validation pharmaceutique à la délivrance.

1.1.4 La délivrance des médicaments aux unités de soins

Les préparateurs délivrent les médicaments aux unités de soins après validation pharmaceutique.

Les traitements peuvent être délivrés quotidiennement ou pour la totalité de la cure (jusqu'à 5 Jours en moyenne).

Les modalités de délivrance sont nominatives ou globales : on entend par délivrance nominative des conditionnements séparés par malade et par délivrance globale l'ensemble des produits nécessaires pour un service de soins sans distinction individuelle.

Ce cas de délivrance globale peut exister même en présence de prescription nominative, car la délivrance nominative peut représenter un surcroît de travail pour les préparateurs.

Le dispositif parfois rencontré est une délivrance pour un jour pour un patient donné : c'est la Dispensation Journalière Individuelle et Nominative (DJIN)

1.1.5 La préparation

La préparation des anticancéreux peut avoir lieu dans le service de soins ou à la pharmacie.

Dans le service de soins elle est réalisée par le personnel infirmier dans un local généralement distinct de la salle de soins et sous hotte àflux laminaire ou isolateur .

Elle est réalisée à la pharmacie en cas de préparation centralisée et elle est alors effectuée par les préparateurs sous contrôle pharmaceutique ; dans ce dernier cas on trouve à la pharmacie des hottes, des isolateurs et dans les cas les plus sophistiqués des ZAC (zone àatmosphère contrôlée)

1.1.6 L'administration

Elle a lieu dans les services de soins d'hospitalisation traditionnelle ou d'hospitalisation de jour ; elle est effectuée par le personnel infirmier. Selon les établissements, c'est la même infirmière qui reconstitue et administre les traitements. L'administration peut s'effectuer d'après la prescription ou d'après le plan de soins infirmiers.

1.2 ANALYSE QUANTITATIVE DES ERREURS MEDICAMENTEUSES

1.2.1 Définition de l'erreur médicamenteuse

Il existe plusieurs définitions. Le Réseau de Surveillance Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse (REEM) la définit : « *toute erreur survenant au sein du circuit du*

médicament, quel que soit le stade au niveau duquel elle est commise (prescription, dispensation, préparation, administration), quel que soit l'acteur du circuit qui la commette (médecin, pharmacien, infirmier, préparateur, et malade) qu'elle soit due à la conception du circuit du médicament à son organisation, ou à la communication en son sein, et qu'elles qu'en soient les conséquences.
Lorsqu'il ne s'agit pas d'une erreur de prescription, une erreur médicamenteuse est définie comme toute déviation par rapport à la prescription de médicament par le médecin, telle qu'elle est inscrite dans le dossier du patient. [2] *»*

L'impact des erreurs est double clinique et économique ; on peut définir un certain nombre de **conséquences** : [3]

1. Aucune conséquence
2. Réduction de l'efficacité : les erreurs de sous dosage ne doivent pas être écartées car elles peuvent diminuer les chances du patient de répondre au traitement anticancéreux
3. Surdosage
4. Prolongation de l'hospitalisation
5. Dommage temporaire
6. Dommage permanent
7. Mort
8. Majoration des coûts, dus au traitement de l'erreur, comme le nombre de jours d'hospitalisation supplémentaires
9. Elles compromettent la confiance des malades dans leur système de santé

1.2.2 Quantification de l'erreur médicamenteuse

Une des difficultés de ce mémoire a été l'accès aux statistiques et aux exemples d'erreurs médicamenteuses. Les études portent sur un nombre d'échantillons non significatifs ou divergent par leur méthodologie ; aussi dans un souci de précision les valeurs données comme incidence des erreurs médicamenteuses sont à prendre en compte avec réserve.

L'analyse de ces études semble converger vers une importance de ces erreurs.

---

[2] 2ième forum AAQTE supplément au pharmacien hospitalier 1998 ;33 (135)

[3] BONNABRY P.Assurance qualité de la dispensation des médicaments , Jama 1985, n°274 29-34

Si la littérature française est pauvre d'exemples, la littérature internationale (Etats-unis, Canada) est plus étoffée mais il serait d'abusif de transposer ces chiffres au niveau national car les systèmes de santé ne sont pas identiques. Aussi ces exemples seront utilisés avec parcimonie.

En France, Il n'y a pas à ce jour d'organisme chargé de la iatrogénie médicamenteuse. Le chef de service du centre régional de pharmacovigilance de Brest définit la iatrogénie médicamenteuse et la pharmacovigilance : *"Il nous semble nécessaire de séparer ce que nous appellerons la pharmacovigilance au sens strict qui correspond à la définition des effets nouveaux graves ou d'une nouvelle fréquence d'un effet grave connu et ce que nous appellerons la iatrogénie qui, elle, concernera l'ensemble des effets délétères des médicaments que ceci soit du pour partie ou pour totalité d'une pratique délétère de l'environnement du produit c'est à dire l'ensemble des acteurs de santé et des conditions dans lesquelles ils opèrent"*[4]

L'insuffisance de notification des erreurs médicamenteuses est due d'une part au manque de structure nationale et d'autre part à la crainte de poursuites. La responsabilité des professionnels de santé concerne les médecins prescripteurs, les pharmaciens hospitaliers, les directeurs d'établissement, le personnel infirmier…Les suites d'erreurs médicamenteuses peuvent relever du contentieux civil ou de poursuites pénales et être jugées devant les juridictions administratives ou judiciaires selon l'appartenance du professionnel de santé au secteur public ou privé.

Plusieurs cas de licenciement d'infirmières pour fautes professionnelles dans des CHU ont eu lieu suite à la signalisation d'erreurs commises à la direction de l'établissement ou d'erreurs même interceptées par un autre professionnel de santé.

Ce phénomène est amplifié par la loi n° 2002-2003 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades.

Au ministère il y aurait un groupe de travail sur la création d'une instance nationale chargée de la iatrogénie médicamenteuse.

L'inserm a proposé la création d'un Observatoire National de Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique relayé au niveau local par des comités locaux de lutte contre la

[4] RICHE C« réflexion concernant la pharmacovigilance : son évolution, sa place par rapport à la iatrogénie médicamenteuse », en cours de publication

iatrogénie (CLI) dans chaque établissement de santé à l'image des Comités de Lutte Contre les Infections Nosocomiales (CLIN)[5].

Les pharmaciens hospitaliers ont crée des structures de notification comme le Réseau de Surveillance Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse (REEM) au sein de l' Association Assurance Qualité Thérapeutique et Evaluation (AAQTE).

1.3 ANALYSE QUALITATIVE DES ERREURS MEDICAMENTEUSES

Les erreurs médicamenteuses de ce mémoire seront analysées selon le schéma suivant:

- Les faits : nature et type de l'erreur
- Les causes : défaillance dans l'organisation du circuit
- Les condamnations : si l'affaire a été jugée

Elles seront classées en fonction du maillon du circuit du médicament responsable de l'erreur mais le plus souvent d'autres erreurs coexistent liées à l'insuffisance des outils correctionnels de contrôle.

1.3.1 Erreur de prescription

On entend par erreur de prescription toute erreur commise au cours d'une prescription médicale. Dans 75 à 80% des cas, cette erreur serait corrigée par le contrôle des autres professionnels de santé. Le cas échéant, elle conduit à l'erreur médicamenteuse [6].Les études font apparaître que 1 à 9,7% des ordonnances contiennent une erreur liée à la prescription et que 0,3% de ces erreurs seraient fatales [7].Ces erreurs seraient de nature très différente :

- **Erreurs liées à la décision thérapeutique**

Ces erreurs ont attrait à la stratégie thérapeutique. Le prescripteur n'utiliserait pas le protocole validé pour l'indication et le stade de la tumeur par les réseaux de cancérologie,

[5] Piquet C Diakhate "enquête sur l'iatrogénie médicamenteuse évitable et inévitable : implications de l'organisation du circuit du médicament" communication orale 2e forum AAQTE

[6] Schmitt E"Le risque médicamenteux nosocomial" édition MASSON

[7].SchmittE "iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse"Oncologie(2002)4:192-202

l'autorisation de mise sur le marché. Toutefois la remise en cause de la qualification des oncologues français ne revient pas au PHISP. De plus la médecine et à fortiori la cancérologie ont un coté empirique qui peut dépasser les compétences du pharmacien.

- **Erreurs de rédaction commises au cours de la prescription**

Il peut s'agir

- D'erreurs par omission d'un ou plusieurs items,
- D'erreurs de calculs de la surface corporelle ou de la dose,
- De confusion entre dose totale par cure et dose quotidienne,
- D'erreur sur la fréquence d'administration,
- De confusion dans l'interprétation d'une abréviation,
- De confusion de nom de médicament.

Exemple 1[8]:

Les faits :

Monsieur X est soigné pour une maladie de hodgkin par une chimiothérapie à base de lomustine*; pour pallier aux effets secondaires neurologiques du traitement anticancéreux, l'hématologue lui prescrit 6 comprimés par jour de bélustine au lieu de bévitine * (vitamines)

Ce médicament est disponible à l'officine ; le pharmacien d'officine vérifie que la bélustine est indiqué dans la maladie de hodgkin et délivre 25 boites de bélustine ; le patient décédera quelques jours plus tard de ce surdosage.

Les causes:

Il y a dans cet exemple une erreur de **prescription** manifeste par confusion de nom entre produits similaires ;

Il y a également une erreur de **validation pharmaceutique** par manque de formation du pharmacien dans ce domaine ; le pharmacien en vérifiant l'indication du médicament aurait du vérifier la posologie .

Condamnation :

« *une erreur dans la prescription ne peut décharger le pharmacien de sa responsabilité* »

[8] Cour d'appel de Versailles n°178,18 mars 1983 ; bulletin de l'ordre des pharmaciens 1983

Pour le médecin 15000F d'amende et 6 mois d'emprisonnement
Pour le pharmacien 30000F d'amende et 12 mois d'emprisonnement

- **erreurs concernant la rédaction et la communication des ordonnances**

Les ordonnances manuscrites peuvent engendrer des erreurs par les difficultés d'interprétation de certaines écritures ; de plus, le grand nombre d'items à renseigner accentue les erreurs par omission.

Les ordonnances pré imprimées limitent le nombre d'items manuscrits à renseigner et diminuent le nombre d'erreurs par omission. Une étude française a montré que les erreurs de prescription peuvent passer de 12,5% à1,5% si on utilise un support réimprimé ; toutefois l'exemple suivant infirme ce postulat.

EXEMPLE 2[9]

Monsieur Y âgé de 62 ans est hospitalisé en février 2002, dans le service d'onco hématologie d'un centre hospitalier public. Ce patient est traité pour un lymphome agressif. Il reçoit une cure de chimiothérapie àbase de cisplatine (100mg/m²) soit 126 mg

A la deuxième cure, une insuffisance rénale apparaît et le prescripteur remplace le cisplatine par un autre sel de platine, le carboplatine à la dose de 400mg/m² , moins toxique pour la fonction rénale.

A la troisième cure c'est du cisplatine qui est administré au patient mais àla dose de 750mg soit trois fois la dose maximale recommandée.
Le patient décède quelques jours plus tard des suites de ce surdosage.

Les faits :

Le prescripteur a effectué la modification de prescription par oral à son interne. Ce dernier a modifié la dose du médicament sur une ordonnance pré-imprimée mais n'a pas barré le nom de la spécialité. Ainsi la prescription comporte : cisplatine 750mg ; cette prescription a été réalisée 40 heures avant l'arrivée du patient ; La préparation et l'administration ont été réalisées par les infirmières du service habituellement chargées de cette fonction. Il n'y a pas à leur disposition de protocoles établis (thésaurus) avec indications des doses et posologies.

[9] Rapport d'inspection " Décès d'un patient survenu le 14 février aux HCL" adressé par un médecin inspecteur le 25/02/02 à E Couty (DHOS)

Après cet événement, l'ensemble de l'unité conscient de sa responsabilité a revu sa politique de prescription des anticancéreux et a rédigé un thésaurus des protocoles.

Le service souhaite que la préparation des anticancéreux soit réalisée à la pharmacie ; ainsi la validation pharmaceutique constituerait un verrou.

Le médecin inspecteur en charge du dossier conseille une informatisation complète du circuit de la prescription à l'administration avec participation du pharmacien et responsabilisation de ses missions.

Les causes :

Plusieurs erreurs ont été commises

Erreur de prescription

Le prescripteur qualifié n'a pas écrit et signé son ordonnance. Il a transmis cette fonction à son interne. Le support de la prescription était un support préétabli avec encarts vides à compléter ; il n'existait pas de protocole identifiable différemment en fonction des deux antimitotiques (carboplatine et cisplatine).

L'interne a pris une nouvelle feuille de chimiothérapie, modifié la dose mais a omis de barrer le nom de la spécialité cisplatine pour le remplacer par carboplatine ; Il faut toutefois rappeler que la détermination de la dose de carboplatine se calcule selon la formule de calvert et représente un calcul complexe avec comme variables la clairance de la créatinine, l'age du patient.. tout en respectant les unités utilisées.

Ainsi, ce calcul peut s'avérer un peu délicat pour un professionnel peu habitué et l'interne s'est probablement fort préoccupé de cette dose et a oublié de songer à l'identité du médicament .

Aucun standard n'est disponible dans l'unité.

Erreur de validation pharmaceutique

Il n'y a pas eu de validation pharmaceutique. Le stock nécessaire de médicament était dans l'armoire de soins et il n'y a pas eu de délivrance pharmaceutique.

Erreur de préparation et d'administration

Surprises par le nombre inhabituel d'ampoules de cisplatine à reconstituer, les infirmières ont demandé confirmation de la dose à l'interne sans nommer (à priori) le nom de la spécialité.

Condamnation: pas de plainte déposée par la famille du patient

1.3.2 Erreur de retranscription

Les retranscriptions des ordonnances peuvent être l'occasion de commettre des erreurs d'interprétation ou des erreurs de recopiage par inadvertance.

EXEMPLE 3[10]

Les faits:

Une jeune fille de 22ans est hospitalisée pour sa cinquième cure de chimiothérapie anticancéreuse dans le cadre d'une tumeur maligne.

Les cures précédentes s'étant déroulées sans incident, l'interne omet de reporter sur la fiche le détail et la posologie des produits à administrer, parmi lesquels du Vehem* alors appelé VM26, à la posologie de 60mg/m² toutes les quatre semaines.

De son coté l'infirmière retranscrit velbe sur la fiche infirmière d'administration. Le lendemain une autre infirmière, se référant certainement à la fiche infirmière erronée commande 10 flacons de velbe 10mg au lieu des deux ampoules de vehem 50mg/5ml.

Le pharmacien les délivre sans marquer son étonnement alors que pendant les dix mois précédents cinq ampoules seulement de ce velbé avaient été distribuées à ce service. C'est finalement 95mg de vinblastine qui sont administrés (posologie maximale adulte de la vinblastine 18mg/m²). Bien que l'erreur soit découverte rapidement, ce surdosage accidentel provoque le décès de la patiente une semaine plus tard.

Les causes :

Plusieurs erreurs ont été commises :

Il s'agit d'une erreur de **retranscription** en premier lieu, qui n'a pas été relevée par la suite dans le circuit du médicament; il aurait été préférable que la deuxième infirmière se réfère directement à la prescription médicale et non à la retranscription de sa collègue. On peut également s'interroger sur la lisibilité de la prescription; en tout cas il est à rappeler la similitude des alcaloï des de la pervenche.

Selon l'origine géographique des protocoles de chimiothérapies utilisés, les molécules sont nommées par leur Dénomination Commune Internationale (DCI) ou le nom de la spécialité ce qui peut accentuer les erreurs d'interprétation (annexe 2).

Il y a également **une erreur de prescription par omission** car la prescription initiale n'a pas été mise à jour.

[10] tribunal correctionnel de Lyon, 6 juin 1983

Il y a également une erreur de **validation pharmaceutique**. le pharmacien ne disposait pas d'un système d'exploitation lui permettant de connaître l'historique des traitements du patient ; toutefois l'erreur manifeste de doses n'a pas été vue; cet exemple met en évidence la difficulté d'une validation pharmaceutique dans le cas des anticancéreux.

Condamnation:

le chef de service a été relaxé des deux mois d'emprisonnement et 6000F d'amende L'infirmière, l'interne, et la surveillante ont été condamnés respectivement à 2 mois, 6 mois et 3 mois d'emprisonnement avec sursis et 2000F, 6000F, et 2000F d'amende mais ces fautes sont considérées comme non personnelle.

Le pharmacien n'a pas été entendu .

1.3.3 Erreur de délivrance

Exemple 3[11]

Un enfant est hospitalisé dans le service de pédiatrie pour y recevoir une injection de lederfoline àla dose de 50mg. Cette injection est mensuelle.

A la troisième injection, l'infirmière fait parvenir une prescription nominative à la pharmacie avec léderfoline 50mg.

Le pharmacien valide la prescription et recalcule les doses en fonction du poids de l'enfant ; la préparatrice délivre l'ampoule il n'y a pas de double contrôle par un autre préparateur ;

les cytostatiques dans cette pharmacie sont rangés à part des autres spécialités pharmaceutiques pour éviter tout risque d'erreur ; les adjuvants de cancérologie sont rangés avec ces anticancéreux pour faciliter la délivrance ; pourtant, la préparatrice délivre une ampoule de lédertrexate (méthotrexate anticancéreux) à la place de la léderfoline placée juste àcoté; une première infirmière reconstitue l'ampoule de lédertrexate pensant qu'il s'agit d'un équivalent thérapeutique; une deuxième infirmière surprise que l'équivalant ne soit pas notée sur l'ordonnance nominative de l'enfant appelle le pharmacien qui comprend aussitôt l'erreur de délivrance et le médicament n'est pas administré; après cet épisode les adjuvants anticancéreux sont séparés également des cytostatiques;

Cet exemple met en évidence l'intérêt de chaque professionnel de santé dans la détection d'une erreur; il faut également remarquer que les pharmacies hospitalières

[11] CH D'Aix en Provence mars 2002

substituent régulièrement les produits prescrits par d'autres médicaments équivalents du livret pharmaceutique et que cette substitution peut se révéler une source d'erreurs.

1.3.4 Erreur de préparation

Nous n'étudierons dans ce mémoire que les dysfonctionnements de la préparation susceptibles d'entraîner des erreurs médicamenteuses. La protection du produit fini (contamination bactérienne) et celle du manipulateur ne seront pas abordés. Bien qu'essentielle l'étude de ces deux paramètres constituerait à elle seule l'objet d'un mémoire.

Plusieurs types d'erreurs sont reliés à la préparation des anticancéreux :[12]

erreur de confusion

- Entre deux produits

Elle est due à la lecture erronée d'une étiquette ou si plusieurs produits différents sont simultanéismes présents sous hotte pendant la fabrication. Elle peut concerner la totalité de la dose ou une partie (erreur sur un flacon seulement).

- Entre deux patients

Les confusions de préparation peuvent aboutir à échanger les traitements de deux patients ; l'étiquetage est alors essentiel

erreurs par addition

ajout d'un produit étranger par addition

erreur par omission

oubli d'une substance à introduire, d'une étape à conserver

Les conditions dans lesquelles travail le personnel majorent les erreurs ;

- Surcharge de travail, on observe un pic de préparations le lundi matin
- Pièce non isolée : la présence du téléphone près du lieu de fabrication peut constituer une situation propice à l'erreur.

De même, le bruit, l'accès facilité aux personnes non autorisées peut majorer ce paramètre.

[12] LIMA S. risque iatrogène lié à la préparation des médicaments anticancéreux, Oncologie, 2002,n°4,pp203-208

Erreur majeure de dose

Il s'agit d'erreur de calcul ou de prélèvement ; pour le cyclophosphamide si on ne respecte pas le temps de dissolution, l'erreur peut conduire à des sous dosages.

Incompatibilités physico-chimiques

Certains anticancéreux nécessitent des précautions et du matériel de perfusion approprié.

Le paclitaxel nécessite un matériel de perfusion sinon on aboutit à une dégradation rapide du produit.

1.3.5 Erreur d'administration

Ces erreurs ont principalement trois causes :[13]

- **Mauvaise interprétation de la prescription médicale**
- **Confusion de patients** : les erreurs d'administration seraient corrélées aux modalités de délivrance des médicaments ; selon une étude belge les erreurs d'administration sont de 10 à 20% en délivrance globale et de 1,3% à 5,3% en dispensation nominative.

- **Confusion de médicaments** : la similitude des conditionnements des spécialités pharmaceutiques peut être à l'origine des erreurs d'administration.

Exemple 4[14]:

En septembre 2002, un enfant de deux ans atteint d'une leucémie est admis dans le service de pédiatrie d'un CHU pour y recevoir une cure de chimiothérapie qui comporte de la cytarabine et de la vincristine en intraveineux ; parallèlement à ces perfusions l'enfant doit recevoir un antiinflammatoire(méthyl prednisolone) en intrathécal.

Les préparations sont validées et préparées à la pharmacie (préparation centralisée), puis livrée au service de soins ; l'infirmière place les trois préparations sur un plateau ; C'est l'interne du service qui effectue la ponction lombaire et injecte la vincristine au lieu du corticoï de dans le canal rachidien.

---

[13] ESCALUP L. Iatrogénie médicamenteuse liée à l'administration, Oncologie, 2002, n°4, pp 209-212

[14] Agence de Presse Médicale "ouverture d'une enquete préliminaire sur le décès d'un enfant de deux ans au CHU de Rennes " le 30 octobre 2002

L'enfant décède quelques jours plus tard.

Cet exemple montre qu'une préparation centralisée ne suffit pas à éviter des erreurs. Les médicaments avaient été délivrés en même temps à l'unité de soins. Une erreur d'administration a été commise par un interne. Généralement, c'est le personnel infirmier qui est impliqué dans 26 à 89 % des erreurs médicamenteuses.

Condamnation : Affaire en cours

2. ELABORATION D'UN CAHIER DES CHARGES

Les PHISP sont chargés de contrôler le circuit du médicament à l'hôpital. Ils doivent notamment vérifier comment le pharmacien hospitalier « prend toutes les dispositions pour la bonne préparation et la bonne dispensation des médicaments aux patients de manière à ce que le bon produit soit fourni au bon malade ».[15]

La lutte contre l'erreur médicamenteuse s'inscrit tout naturellement dans son champ d'activités et constitue un des objectifs des contrôles de PUI.Les rapports d'inspection sont orientés sur le relevé des points critiques qui demandent une modification d'organisation et permettre ainsi une meilleure maîtrise du process d'assurance qualité.

Le premier référentiel du pharmacien inspecteur est la réglementation qui a évolué afin de fiabiliser et sécuriser le circuit du médicament ; pour plus de clarté dans la présentation de ce mémoire les obligations réglementaires seront encadrées ; le deuxième référentiel est constitué par l'analyse des dysfonctionnements étudiés qui ont conduit à l'erreur médicamenteuse.

[15] Syndicat des PHISP *Les pharmaciens inspecteurs de santé publique* , disponible sur internet:http://perso.wanadoo.fr/sphisp

2.1 LA PRESCRIPTION

Le prescripteur

Les principales obligations ont attrait à la qualification, à la formation continue, au support et contenue de la prescription

qualification[16]

Il faut distinguer deux catégories de praticiens habilités à prescrire des médicaments anticancéreux.

Les premiers relèvent du régime des études médicales antérieur à la loi du 23/12/1982 ; ils doivent solliciter auprès du conseil départemental de l'ordre une qualification de médecin compétent en cancérologie ;

Les seconds diplômés après 1982 doivent être titulaire d'un DESS en oncologie médicale, oncologie radio thérapeutique, hématologie.

Le directeur de l'établissement communique au pharmacien la liste des prescripteurs habilités à prescrire, leur signature, ainsi que les noms des spécialités autorisées.

Formation continue

Les médecins ont l'obligation d'actualiser et de perfectionner leurs connaissances (art 4133-1 CSP)

Support et prescription médicale [17]

La prescription doit être lisible.

Elle doit comporter la durée du traitement, l'identité de l'unité de soins et le numéro de téléphone du médecin.

L'original de la prescription est conservé dans le dossier médical et une copie est remise à la pharmacie ;

La prescription peut être transmise de manière informatisée si elle est identifiée et authentifiée par une signature électronique.

En cas de non-administration le prescripteur doit en être informé par le personnel infirmier

[16] Décret n°95-569 du 6 mai 1995 relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique

[17] Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation, et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé

Qualification du médecin

Pour fiabiliser et sécuriser la prescription, il apparaît au travers de ces exemples que la qualification du prescripteur soit essentielle. Ainsi dans notre deuxième exemple, si le praticien senior avait lui-même validé sa prescription l'erreur n'aurait pas vraisemblablement été commise. Toutefois au travers du premier exemple, la prescription de belustine (à la place de bévitine) a été effectuée par un hématologue, médecin qualifié; une personne qualifiée a moins de risque de commettre une erreur qu'un jeune interne mais le risque n'est pas nul.

En conséquence, la prescription doit être réservée aux médecins **qualifiés** et pour plus de sécurité pouvoir bénéficier d'un **contrôle efficace.**

Le support de prescription

Le document qui sert de support à la prescription peut présenter selon sa conception un potentiel d'erreurs variable. Les ordonnances vierges, les feuilles de perfusion semblent propices aux erreurs par omission qui comme nous l'avons vu dans le deuxième exemple peuvent avoir des conséquences dramatiques car elle laisse un espace d'interprétation libre pour les autres professionnels de santé, et la lourde procédure de rédaction des protocoles de chimiothérapie augmente les risques d'erreurs de prescription.

Les supports de prescription pré-remplis permettent une prescription simplifiée diminue le risque d'erreur par omission mais ne sont pas exemptés d'erreurs comme le montre notre premier exemple qui n'est pas marginal ; en effet, dans certains pathologies comme le sein ou le colon les traitements ont fait preuve d'une certaine efficacité et le nombre de protocoles différents par indication est faible (6 dans le colon)

Par contre le traitement d'autres cancers comme le poumon est encore peu probant avec une réponse thérapeutique dans 20% des cas et il existe une bonne vingtaine de protocole de traitement du cancer bronchique, ce qui peut être une source de confusion!

Lisibilité de la prescription

Une même prescription va être lue par plusieurs professionnels de santé et se doit d'être parfaitement lisible. Les écritures informatiques sont à préférer aux manuscrites et les supports de prescription pré -remplis sont également plus lisibles .

Les erreurs de prescription sont très importantes dans le circuit du médicament ; les médecins même les plus qualifiés rédigent les protocoles dans une atmosphère parfois propice à l'erreur : présence du téléphone, dérangement par un tiers, bip de garde…

Ainsi seul un contrôle de la prescription par un logiciel informatique, un autre praticien su service peut verrouiller l'erreur de prescription.

2.2 LA RETRANSCRIPTION

Le recopiage des prescriptions peut être l'occasion de toutes sortes d'erreur.

Il apparaît plus opportun de **supprimer cette étape** du circuit du médicament. Au niveau des services de soins la retranscription est la conséquence de l'existence de deux dossiers thérapeutiques différents, un pour le protocole de chimiothérapie, l'autre pour les autres médicaments du patient. Il suffirait de modifier l'organisation du service pour fournir à la pharmacie des photocopies de l'ordonnance ou par télématique.

Au niveau des recopiages à la pharmacie, les erreurs peuvent également se produire. Certaines pharmacies àusage intérieur ont mis en place un **contrôle de la saisie** par un autre pharmacien .

Pour éliminer cette retranscription il suffirait que le prescripteur effectue la prescription par informatique dans l'unité de soins avec un logiciel compatible àcelui utiliser dans la PUI.

2.3 LA VALIDATION PHARMACEUTIQUE

Le pharmacien

La dispensation des anticancéreux suit la procédure des autres médicaments et ne bénéficie pas de dispositions particulières. La synthèse de la réglementation précise les missions du pharmacien dans l'acte de dispensation des médicaments anticancéreux : Relation avec le prescripteur, analyse pharmaceutique de l'ordonnance, délivrance des médicaments, relation avec le personnel infirmier.

Relation avec le prescripteur [18]

L'avis du pharmacien doit etre requis lors de la décision thérapeutique si une chimiothérapie est envisagée ; il doit recevoir le double de la prescription qu'il conserve chronologiquement durant trois ans .

Analyse pharmaceutique de l'ordonnance[19]

Le pharmacien doit procéder àl'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ; il est tenu de s'assurer lors de la dispensation de la qualité du prescripteur et de la conformité de la prescription au regard de l'AMM. Pour accomplir cette dispensation le pharmacien peut demander au prescripteur tout renseignement utile

Délivrance

Les médicaments doivent être délivrés nominativement ou globalement

Relation avec le personnel infirmier[20]

Le pharmacien doit mettre à disposition des soignants toute information pour l'administration ; il peut demander àl'unité de soins l'enregistrement de cette administration ; en cas de non-administration, le personnel infirmier doit l'en informer.

[18] Circulaire n° DGS/SQ2/DH/98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés

[19] Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation, et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé

[20] Décret n°93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier

Notre deuxième exemple témoigne du rôle essentiel de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance**;** s'il y avait eu une analyse pharmaceutique le surdosage de cisplatine aurait été mis en évidence ;

Pourtant au regard des exemples 1 et 3, cette hypothèse se révèle fausse. Le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine ont analysé les prescriptions erronées et n'ont pas perçu l'erreur. Pourquoi?

La cancérologie est une spécialité complexe qui décourage plus d'un pharmacien. Vérifier un protocole de chimiothérapie fait appel à des **qualifications**, de la **documentation**, et à la mise en place d'outils de **communication** inter service efficace; ce qui différencie l'analyse d'un protocole de chimiothérapie de celui d'une antibiothérapie par exemple ou les doses et la fréquence des molécules utilisées sont, le plus souvent, conformes à l'AMM.

- Qualification

Aucune qualification pharmaceutique particulière n'est requise pour valider un protocole de chimiothérapie. De plus cette mission est souvent confiée à des internes ou des jeunes assistants.

Les études pharmaceutiques, même l'internat ne contiennent pas de module de cancérologie suffisamment développé.

- Documentation

Pour pouvoir valider un protocole de chimiothérapie le pharmacien doit avoir à disposition le thésaurus des protocoles par service et régulièrement mis à jour.

Il doit avoir accès à toutes les bases de documentation via Internet et certains ouvrages comme les DOSSIERS DU CNIMH réservé à la cancérologie.

La consultation des historiques de traitement du patient peut constituer une aide précieuse à la validation pharmaceutique. Son accès est indispensable pour vérifier la périodicité des perfusions. Pour pouvoir être utile cet historique doit être parfaitement mis à jour et le pharmacien doit recevoir les informations des services de soins en cas de non-administration

- Communication

Pour pouvoir obtenir les informations nécessaires à la validation d'un protocole de chimiothérapie, le pharmacien doit pouvoir communiquer aisément avec le prescripteur et le personnel soignant.

Une des contraintes de la cancérologie réside dans la modification des doses ou des choix thérapeutiques après examen clinique du patient ou analyse biologique.

Ces modifications interviennent le plus souvent à l'arrivée du patient dans le service de soins, alors que la prescription a déjà été validée et les produits délivrés.

Le pharmacien doit alors être informé des modifications de traitement en temps réel et pas à posteriori comme c'est parfois le cas.

Ces modifications ont souvent lieu le matin au paroxysme de l'activité médicale et soignante et sont une porte d'entrée à l'erreur.

2.4 LA DELIVRANCE

Pour être sur que la validation pharmaceutique soit effective, il ne doit **pas y avoir de stock d'anticancéreux dans le service de soins.**

La dispensation nominative est préférable à la délivrance globale et diminue l'erreur de confusion de médicament entre deux patients

Des erreurs de délivrance peuvent être commises par les préparateurs et il est important d'adopter à la pharmacie, un dispositif de **stockage des anticancéreux approprié**

2.5 LA PREPARATION

Il n'existe pas de réglementation pour le produit fini. Cette réglementation s'est surtout attachée à la protection du manipulateur ; la circulaire n°676 du 30 janvier 1986 recommande :[21]

- Les précautions minimales pour la préparation et l'administration (dossier du CNIMH)
- Les procédures organisant et définissant le travail de manipulation à rédiger en particulier avec le pharmacien hospitalier[22]

La préparation des anticancéreux est il un acte pharmaceutique ou un acte infirmier ?
S'il ne s'agit que d'une reconstitution prévue par le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), la préparation des anticancéreux relève de l'acte infirmier.

[21] Circulaire n°678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier

[22] Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier

Mais dés que l'on modifie un paramètre comme ajouter des ions cl dans le cas du cisplatine, nous sommes dans le monopole pharmaceutique car la préparation devient magistrale.

Ou doit être réalisée la préparation des anticancéreux ?

L'OMS propose une formule simplifiée pour déterminer l'indice de contact cytotoxique (ICC)[23]

Cet indice est utilisé pour la protection du personnel et par voie de conséquence nous donne des informations sur l'installation àadopter.[24]

Dans tous cas il faut envisager [25]une séparation préférable de l'activité de préparation de celle d'administration[26].

Pour éviter les erreurs par confusion Il serait préférable :

- De n'avoir sous la hotte qu'une préparation àla fois et en cas de préparation en série (un flacon pour plusieurs malades) de prévenir les erreurs par une organisation du travail adaptée
- D'avoir une double vérification de la préparation ; quelques structures ont deux postes cueillette et fabrication sous hotte ; la cueillette met sur un plateau tous les éléments nécessaires àune préparation ; le poste fabrication recontrole ces éléments avant de fabriquer la poche .

On peut imaginer pour les structures qui ne disposent pas de moyens en personnel suffisant que ce double contrôle soit effectué àdes temps différents.

2.6 L'ADMINISTRATION

L'administration des anticancéreux est le plus souvent effectué par le personnel infirmier qui doit vérifier l'adéquation de la préparation àla prescription médicale et tenir àjour un compte rendu d'administration. Cet enregistrement est communiqué au prescripteur et au pharmacien.[27]

---

[23]Dossiers du CNIMH *Médicaments utilisés en cancérologie* 4e ed.2001

[24] Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière

[25] AFFSAPS *Bonnes pratiques de préparation des médicaments* àl'hopital (projet)15 juillet 2002

[26] Recommandations émises par le comité technique de cancérologie de la région Centre édition février 1999

[27] Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier

L'article 29 du décret du 16 février 1993 relatif aux règles professionnelles infirmières exige le respect du mode d'emploi et le contrôle de la date de péremption .

2.7 LA COMMISSION DU MEDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Le décret du 26/12/2000 officialise la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles ; une de ses missions est de participer aux «recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles et de la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse »[28]
Cette commission est pluridisciplinaire et comprend notamment des médecins, pharmaciens, préparateurs, infirmiers …

Il apparaît important que cette commission participe de façon efficace à la lutte contre l'erreur médicamenteuse. Pour cela, elle devra :

Valider le thésaurus des protocoles de chimiothérapie

La validation des protocoles standards permet un double contrôle de la rédaction de l'oncologue ; son officialisation assure au pharmacien et à l'équipe soignante la mise à disposition de ce document.

De plus la rédaction d'un thésaurus ne se limite pas aux seules compétences du prescripteur. Le pharmacien peut contrôler les modalités de perfusion, le temps et l'ordre de passage des anticancéreux ; l'anesthésiste peut vérifier les hyperhydratation et l'osmolarité du protocole …

Toutefois la mise àjour des protocoles devra être programmer et organiser pour une action efficace.

Optimiser et uniformiser le circuit du médicament anticancéreux

La pluridisciplinarité de cette commission devrait permettre de mener une réflexion sur le circuit du médicament dans l'établissement. En cas d'organisations inter services

[28] Décret 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique

divergentes déterminer le circuit le plus sécuriser. La CMDMS pourrait interdire certaines pratiques dangereuses comme la prescription verbale ou la retranscription des ordonnances.

Les erreurs médicamenteuses peuvent être potentielles si elles sont détectées et corrigées avant l'administration par l'intervention d'un autre professionnel de santé ; la nécessité d'introduire un contrôle de chaque maillon du circuit du médicament devra être priorisée. Toutes les mesures à mettre en œuvre seront dépendantes des moyens de l'établissement mais toutes ne demandent pas une restructuration complète du circuit mais de simples réajustements. Certaines dispositions peuvent être prises comme rajouter sur chaque protocole de chimiothérapie les doses maximales à ne pas dépasser.

Recueillir les notifications d'erreurs médicamenteuses ou d'interception d'erreurs

Ce point paraît essentiel pour tout système d'assurance qualité. Comment apporter des mesures correctives si on n'a pas le signalement des dysfonctionnements ?
De l'analyse de ces notifications, le CMDMS pourrait revoir l'organisation du circuit du médicament afin que lorsqu'une erreur soit commise elle puisse être intercepter et corrigée avant d'atteindre le patient.

Il apparaît indéniable que l'ETS mettra en place **une politique de gestion des risques** appliquée au circuit du médicament anticancéreux.
On assiste aujourd'hui à un regroupement des vigilances (pharmacovigilance, hemovigilance, matériovigilance, CLIN…) au sein d'une cellule de gestion des risques constituée d'administratifs, de personnel médical et soignant. [29]Cette cellule a pour missions de recueillir les fiches de signalement, d'analyser les dysfonctionnements, et de soumettre les mesures correctives à un comité de pilotage.

Ne faudrait il pas intégrer la iatrogénie médicamenteuse sans cette cellule et d'envisager le CMDMS comme comité de pilotage ?

Néanmoins ces structures devront lever les réticences des professionnels de santé à la signalisation des erreurs médicamenteuses :

- Crainte de la sanction disciplinaire
- Assimilation du signalement à de la délation
- Inefficacité de la demande

[29] La gestion des risques au sein des établissements de santé l'entreprise médicale n°215

Cette mission pourrait se révéler plus efficace si le CMDMS avait accès aux notifications des autres CMDMS d'autre établissement de soins pour prévenir de façon plus efficace les erreurs médicamenteuses .Le risque d'intoxication aiguë par le cisplatine secondaire à la confusion cisplatine –carboplatine est connu. Il a été signalé par les programmes américains comme les institute for safe medication practice et l'US pharmacopeia. En France les séquelles dont un enfant de 11 ans a été victime ont valu 4 mois d'emprisonnement avec sursis au médecin et au pharmacien responsable .Comment cet événement peut il encore ce produire ?

En avril 2002 dans son numéro 100 le CRIM de rennes écrit que le Royaume uni a comme [30]projet de *supprimer définitivement les décès par injection intra rachidien de vincristine*

En septembre 2002 un enfant décède à rennes dans un autre établissement des conséquences de cette même erreur !

Le CMDMS devra également assurer le retour d'informations aux professionnels de santé.

Définir des critères de choix pour l'achat des spécialités pharmaceutiques

La CMDMS a dans ses missions le choix des spécialités thérapeutiques devant figurer au livret du médicament. L'orientation des attributions de marché devra intégrer la lutte contre l'erreur médicamenteuse.

Ainsi plusieurs laboratoires proposent du cisplatine en lyophilisat ou prêt à l'emploi. Cette dernière forme permet une étape de reconstitution en moins donc une possibilité de diminuer la préparation d'un facteur d'erreur.

De même, aux états *unis « 'ISMP a convaincu Bristol –Myers Squibb de modifier l'emballage du cisplatine pour signaler le risque de confusion avec le paraplatine »*

On peut lire sur chaque conditionnement externe de cisplatine :

STOP
VERIFY
DRUG NAME & DOSE !

[30] CRIM Rennes Bulletin d'information du médicament et de la pharmacovigilance n°100 , mars -avril 2002

3. LE PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE ET L'INSPECTION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT ANTICANCEREUX

Le PHISP doit lors des inspections des PUI évaluer les pratiques professionnelles et prendre le cas échéant les mesures adéquates.

3.1 EVALUER LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

3.1.1 Les unités centralisées de reconstitution des cytostatiques

De plus en plus fréquente dans les hôpitaux français, les unités centralisées sont mises en place pour répondre à trois objectifs :

- Protection du manipulateur par un matériel adapté
- Protection du produit fini
- Diminution des erreurs médicamenteuses

C'est la solution préconisée dans notre exemple 2 par le médecin inspecteur de santé publique pour sécuriser le circuit du médicament anticancéreux.

La préparation centralisée est également recommandée pour les sites de référence en cancérologie. elle est, le plus souvent localisée à la pharmacie mais peut également se trouver dans l'un des services de cancérologie. Dans tous les cas, elle est sous contrôle pharmaceutique.

Ces structures présentent de nombreux avantages, et répondent à certaines exigences de notre cahier des charges :

- Locaux spécifiques dédiés à la reconstitution des cytostatiques
- Personnel formé en nombre limité, alors que dans les unités de soin les infirmières ont des missions diverses
- Obligation d'obtenir une prescription nominative pour lancer la fabrication
- Validation pharmaceutique en temps réel

Toutefois ces structures ne sont pas sans inconvénients :

- Les préparations sont généralement exigées au même moment ; dans le cas des hospitalisations de jour on peut observer un pic d'activité le matin.

Ce qui ne diminue pas les erreurs dues à la surcharge de travail. De plus ce pic d'activité peut se traduire par une attente du patient cancéreux, et une demande de rapidité de

préparation par les services de soin. Pour pallier à cet inconvénient, il faudrait renforcer les effectifs le matin ou caler le début de l'activité sur les horaires du personnel infirmier (à partir de six heures) ce qui engendre parfois des refus de la part des représentants du personnel.

Le taux d'erreur liée à la préparation en cas de préparation centralisée n'est pas nul (Annexe 3) Aux Etats Unis, une étude montre des non-conformité de 9% des préparations avec un risque d'erreur majeure de 2%.
En France, il existe peu d'études ; une étude effectuée sur 30000 préparations montre une non conformité 0,45% dont 0,19% serait majeure ;[31]

En résumé la préparation centralisée diminue un certain nombre de facteurs d'erreurs médicamenteuses mais pour plus de sécurité elle ne doit pas entre le seul outil utilisé mais doit être intégrée dans un process global d'assurance qualité de tout le circuit du médicament en garantissant la sécurité.

Les directeurs d'établissement hospitaliers sont réticents à son installation par les coûts engendrés.

Toutefois une redistribution des pôles de dépense suffirait éventuellement à la financer et la préparation centralisée à la pharmacie serait une réponse à la pénurie du personnel infirmier

3.1.2 L'informatisation du circuit du médicament

L'informatisation du circuit du médicament est une des solutions préconisées pour diminuer l'incidence des erreurs médicamenteuses.

La DHOS a édité en mai 2002 un guide à destination des professionnels de santé pour les inciter et les guider dans ce projet [32].C'est également la solution proposée par le médecin inspecteur chargé du rapport d'inspection de notre exemple 2.

En effet l'informatisation du circuit du médicament présente de nombreux avantages en terme de réduction d'erreurs médicamenteuses[33], avantages qui restent toutefois conditionnés aux potentialités intrinsèques de l'outil informatique utilisé.

---

[31] Schmitt E"Le risque médicamenteux nosocomial" édition MASSON

[32] DHOS Guide d'informatisation du circuit du médicament mai 2001

[33] PERON JY. *L'informatisation du circuit du médicament à l'hopital . cadre législatif et réglementaire et roles de l'inspection de la pharmacie* Mémoire PHISP stagiaire:ENSP 2002

Avantages de l'informatisation du circuit du médicament

L'informatisation permet des bénéfices économiques par gain de productivité et diminution des dépenses de médication. Cependant les objectifs de ce mémoire ne sont pas de lister tous les avantages de l'informatisation seulement ceux en rapport avec l'incidence des erreurs médicamenteuses seront abordés.

- Lisibilité de la prescription

Les écritures informatiques permettent d'éliminer les erreurs d'interprétation des écritures manuscrites

- Exhaustivité de la prescription

La base de données comprend le thésaurus des protocoles et le prescripteur sélectionne un protocole pré établi et complète les écarts vides. Ainsi les erreurs d'omission sont minimisées.

- Transmission de la prescription

La transmission de la prescription au pharmacien et au personnel soignant est ici facilitée par l'édition du plan de soins infirmier. En cas de logiciel pharmaceutique compatible avec celui utilisé pour la prescription, il est possible de transmettre les protocoles de chimiothérapie au pharmacien par télématique avec ainsi diminution **des erreurs de recopiage** et possibilité de validation pharmaceutique en temps réel, avant l'administration au malade.

- Logiciel d'aide à la prescription

Il est possible que l'outil informatique soit couplé à un logiciel d'aide à la prescription avec notification d'alarmes au prescripteur par exemple en cas de posologie dépassée

Validation pharmaceutique

Elle peut être facilitée par l'accès à l'historique des traitements du patient Un logiciel d'aide à la validation pharmaceutique peut permettre une validation automatique du protocole de chimiothérapie.[34]

Au Centre Hospitalier d'Aix en Provence, le logiciel "injetic" permet ainsi par saisie de la surface corporelle du patient et de son protocole de chimiothérapie parmi le thésaurus de contrôler les doses d'éditer les fiches de fabrication et les étiquettes à accoler sur les poches de perfusion.

INCONVENIENTS

- saisie de la prescription

la saisie de la prescription nécessite un **temps supplémentaire** par rapport à l'écriture manuscrite

De plus cette saisie de prescription au lit du malade nécessite un **matériel approprié**, ordinateurs portables avec batterie de recharge suffisante pour pouvoir être utiliser durant toute la durée de la visite.

Ces impératifs peuvent décourager le médecin de saisir directement sa prescription et s'il délègue cette fonction à un tiers on retrouve les erreurs de retranscription.

L'authentification du prescripteur doit être également suffisamment sécurisée pour éviter les erreurs de prescription du à l'intervention d'un tiers non autorisé. Seuls quatre logiciels de prescription (ATC Host, Pharma, Pharmnet et génois) permettraient une définition détaillée des fonctions spécifiques permises aux opérateurs de saisie.[35]

De plus le logiciel de prescription utilisé doit etre compatible à la saisie d'un protocole de chimiothérapie.

[34] ASTIER L.Cytoclic:application informatique spécifique pour l'unité de reconstitution centralisée des cytostatiques à l'hopital Beaujon Xe congré de la Société Française de Pharmacie clinique , Montpellier, 25et 26 juin 2002

[35] Cohen T. Gentes P. Pailler FM. Les logiciels de prescription et d'aide à la dispensation : étude comparative pharmacie hospitalière française , 1999 ,130, 1-17

- logiciels d'aide à la prescription

Sans logiciel d'aide à la prescription adapté, l'outil informatique ne représente alors plus qu'un traitement de texte et n'offre que peu d'avantages par rapport aux supports de prescription papiers pré remplis

De même si ce logiciel est incompatible avec celui utilisé pour la dispensation, il y a alors une ressaisie des ordonnances à la pharmacie avec le risque d'erreurs liées au recopiage.

- Validation pharmaceutique

Pour deux logiciels (Lauren , Pharmnet) la validation des ordonnances est possible pour le pharmacien mais également pour le médecin ce qui peut engendrer une suppression de cette étape.

Seulement quatre logiciels (ATC Host, Pharma, Pharmnet et génois) permettraient de définir les fonctions des acteurs de la validation pharmaceutique. Pour les autres logiciels un préparateur visualisant l'ordonnance peut la valider par inadvertance.

En conclusion, l'informatisation du circuit du médicament est d'un apport incontestable dans la maîtrise des erreurs médicamenteuses à condition que le prescripteur effectue lui-même sa prescription, qu'il possède un code d'accès personnel, que l'outil soit performant et compatible avec celui utilisé pour la dispense.

Le pharmacien doit pouvoir accéder à l'historique des traitements du patient, et éditer directement les étiquettes de fabrication en cas de préparation centralisée à la pharmacie. Lors des inspections, le PHISP devra évaluer le système informatique et mettre en évidence les points sensibles.

3.2 PRENDRE LE CAS ECHEANT LES MESURES ADEQUATES

Le CRIM dans son numéro 100 reproche aux organismes de surveillance et de contrôle l'insuffisance des moyens mis en œuvre :

- *Seulement 150 PHISP*
- *Rares contrôles : absence de constat de non-conformité à la réglementation de sécurité sanitaire ou d'exercice illégal de la pharmacie*

- *Des sanctions très rares*

Les PHISP ont des possibilités de poursuite :

Sanctions pénales : l'infraction à la réglementation des substances vénéneuses (art L5432-1 du CSP) est punie de 2 ans d'emprisonnement et de 3811 euros d'amende

Suppression de l'autorisation : cette autorisation peut être suspendue par le préfet après mise en demeure de se conformer à la réglementation

Sanctions disciplinaires : en cas d'infraction au code de déontologie

Toutes les PUI sont inspectées ; mais les mesures répressives à l'égard du pharmacien hospitalier sont délicates car bien souvent ce dernier n'est qu'un maillon de la chaine et il y a actuellement un grand écart entre l'organisation du circuit du médicament et les exigences réglementaires. Beaucoup de pharmaciens hospitaliers considèrent l'arrêté du 31 mars 1999 comme inapplicable compte tenu du nombre des missions qui leurs sont dévolues.

Toutefois la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse ne devrait elle pas être considérée comme prioritaire ?

3.3 RENFORCER LE PARTENARIAT DU PHISP ET DU PH

Les PH interrogés souhaitent une aide des PHISP en terme d'intervention auprès des autorités de tutelle pour obtenir des moyens supplémentaires

Toutefois le rôle fondamental du PHISP n'est il pas de révéler au PH les dysfonctionnements potentiels du circuit du médicament ?

De plus, le PHISP peut lors des inspections mobiliser les autres acteurs du circuit du médicament, directeur, médecins, infirmière générale, et aider le PH à mettre en place un circuit du médicament en rapport avec la réglementation.

Pour faciliter l'accès du PHISP au dossier thérapeutique des inspections couplées avec les médecins inspecteurs de santé publique pourraient être une alternative.

CONCLUSION

L'erreur médicamenteuse ne doit pas être dissimulée.

Toute erreur est un trésor … à condition qu'on en parle, qu'on en discute, qu'on cherche pourquoi on l'a commise et comment on peut éviter qu'elle ne se reproduise.
Cette célèbre maxime peut être retenue comme conclusion.

Pour lutter contre l'erreur médicamenteuse il faut avant tout admettre et quantifier ces erreurs. La nécessité d'un organisme central de la iatrogénie médicamenteuse doit être une priorité.

Quant aux réticences de notification des professionnels de santé pourquoi ne pas suivre l'exemple de l'aviation avec "les faillis accidents" ces événements notifiés même s'ils ne se sont pas produits ou comme la Grande Bretagne ou la déclaration des erreurs médicamenteuses est anonyme ?

L'erreur médicamenteuse n'est pas un accident.

Son incidence est liée à une défaillance du circuit du médicament anticancéreux.
Son incidence est prévisible et peut être prévenue. Le PHISP doit aux cotés du PH évaluer les pratiques professionnelles, relever les écarts existants avec le cahier des charges et prendre les mesures nécessaires pour améliorer progressivement ce circuit. Seules des inspections régulières peuvent contribuer à cette évolution. Le cas échéant c'est la jurisprudence qui jouera le rôle d'organe correctionnel.

Préparation centralisée à la pharmacie, informatisation du circuit du médicament sont des outils de lutte contre l'erreur médicamenteuse qui doivent être étudiés et validés avant leur mise en application pour ne pas générer de nouvelles erreurs médicamenteuses

Toutefois ces outils utilisés seuls sont insuffisants. C'est tout le circuit du médicament et tous les acteurs qui doivent être qualifiés et le circuit du médicament anticancéreux doit être intégré à la dispensation des autres spécialités pharmaceutiques.

La mise en place d'un système d'assurance qualité du circuit du médicament avec un rôle prépondérant dévolu au CMDMS serait une des solutions pour lutter contre la part évitable de la iatrogénie médicamenteuse.

Bibliographie

LES OUVRAGES

1) **AFSSAPS** *Bonnes pratiques de préparation des médicaments* à l'hôpital (projet),15 juillet 2002
2) **DHOS** *Guide d'informatisation du circuit du médicament* à l'usage des professionnels de santé, PARIS , mai 2001
3) **Comité technique de cancérologie de la région Centre,** *Recommandations en cancérologie* édition février 1999
4) **PERON JY.** *L'informatisation du circuit du médicament à l'hôpital. cadre législatif et réglementaire et rôles de l'inspection de la pharmacie* Mémoire PHISP stagiaire :ENSP 2002
5) **Dossiers du CNIMH** *Médicaments utilisés en cancérologie* ,4e ed.2001
6) **SCHMITT E.,** *Le risque médicamenteux nosocomial* . PARIS, édition MASSON, avril1999.240p

LES ARTICLES

7) **2ième forum AAQTE** supplément au pharmacien hospitalier 1998 ;33 (135)
8) **Agence de Presse Médicale** "ouverture d'une enquête préliminaire sur le décès d'un enfant de deux ans au CHU de Rennes " le 30 octobre 2002
9) **Assemblée d'hiver du SYNPREFH** résumé des communications 23/01/2002
10) **ASTIER L**., *Cytoclic:application informatique spécifique pour l'unité de reconstitution centralisée des cytostatiques à l'hôpital Beaujon* . Xe congré de la Société française de Pharmacie clinique ,résumé des communications, Montpellier, 25et 26 juin 2002
11) **BONNABRY P**.Assurance qualité de la dispensation des médicaments, Jama 1985, n°274 29-34
12) **COHEN T. GENTES P. PAILLER FM**. Les logiciels de prescription et d'aide à la dispensation : étude comparative pharmacie hospitalière française, 1999,130, 1-17
13) **Cour d'appel de Versailles** n°178,18 mars 1983 ; bulletin de l'ordre des pharmaciens 1983
14) **CRIM** Rennes Bulletin d'information du médicament et de la pharmacovigilance n°100, mars -avril 2002

15) **ESCALUP L** « Iatrogénie médicamenteuse liée à l'administration ». Oncologie, 2002, n°4, pp 209-212.

16) **ANONYME** La gestion des risques au sein des établissements de santé l'entreprise médicale n°215

17) **LIMA S.** « risque iatrogène lié à la préparation des médicaments anticancéreux ». Oncologie, 2002,n°4,pp203-208.

18) **Piquet C Diakhate** "enquête sur l'iatrogénie médicamenteuse évitable et inévitable : implications de l'organisation du circuit du médicament" communication orale 2e forum AAQTE

19) **Rapport d'inspection "** Décès d'un patient survenu le 14 février aux HCL" adressé par un médecin inspecteur le 25/02/02 à E Couty (DHOS)

20) **RICHE C** "réflexion concernant la pharmacovigilance . Son évolution , sa place par rapport à la iatrogénie médicamenteuse" en cours de publication

21) **SCHMITT E.** "iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse"Oncologie(2002)4:192-202

22) tribunal correctionnel de Lyon, 6 juin 1983

LES TEXTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES

23) **Arrêté du 22 juin 2001** relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière

24) Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation, et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé

25) **Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986** relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier

26) **Circulaire n° DGS/SQ2/DH/98/213 du 24 mars 1998** relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés

27) **Circulaire n°678 du 3 mars 1987** relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier

28) **Décret 2000-1316 du 26 décembre 2000** relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique

29) **Décret n°93-345 du 15 mars 1993** relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier

30) **Décret n°95-569 du 6 mai 1995** relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique

SITES INTERNET

- **Syndicat des PHISP** *Les pharmaciens inspecteurs de santé publique* , disponible sur internet:http://perso.wanadoo.fr/sphisp

- AAQTE/ **Annuaire des pharmaciens hospitaliers adiph**

www.adiph.org/annuaire.html

- **Syndicat national des pharmaciens hospitaliers SNPHU**

WW.snphpu.org/

- **Syndicat national des pharmaciens hospitaliers**
- www synprefh.org/presentation.htm

• Liste des annexes

Annexe 1 : entretiens réalisés

Annexe 2 :similitude des alcaloï des de la pervenche

Annexe 3 : Erreurs de préparation en unité centralisée

Annexe 1

Entretiens

PHARMACIENS HOSPITALIERS

E.SCHMITT Centre hospitalier montperrin

Madame PENOT RAGON chef de service CHU Sainte Marguerite

E.DUFAY présidente association AAQTE

F.SUISSE-GUILLAUD CH.Chambéry

PHARMACIENS INSPECTEURS DE SANTE PUBLIQUE

D.LAGARDE DHOS

JY GAUTHIER DRASS BRETAGNE

H BIANCHINI DRASS PACA

Centre régional de pharmacovigilance

C RICHE directeur régional de pharmacovigilance BREST

ANNEXE 2

LISTE DES ALCALOIDES DE LA PERVENCHE

SPECIALITES	**Dénomination Commune Internationale**
Navelbine	Vinorelbine
Eldisine	Vindésine
Vincristine	Vincristine
Oncovin	Vincristine
velbé	vinblastine

ANNEXE 3

Erreurs de préparation en unité centralisée[36]

Etude	Flynn 1997	Escoms 1996	Limat 2001
Type de préparations	Médicaments injectables	Anticancéreux uniquement	Anticancéreux uniquement
Nombre de préparations	1679	4734	30819
Incidence des erreurs	9%	6,6%	0 ,45%
Principaux types des erreurs	Doses 69% Présentation 16% Médicament 7%	Etiquetage 54% Présentation 16% Dose4,4%	Présentation 57% Dose 28% Etiquetage 8% Médicament 7% Incompatibilités 3%

[36] SCHMITT E Risque iatrogène lié à la préparation des médicaments anticancéreux Oncologie (2002) 4 : 203-208